

Aus der Medizinischen Poliklinik der Philipps-Universität Marburg

Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

**Fünffährige Verlaufsstudie bei Patienten mit bioptisch
gesicherter Leberzellverfettung ohne Alkoholismus und
ohne manifesten Diabetes mellitus**

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin**

der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Gerd Sahrhage

aus Bielefeld

Marburg/Lahn 1974

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Medizinischen Poliklinik der Philipps-Universität Marburg

Direktor: Professor Dr. med. D. Klaus

**Fünffährige Verlaufsstudie bei Patienten mit bioptisch
gesicherter Leberzellverfettung ohne Alkoholismus und
ohne manifesten Diabetes mellitus**

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin**

der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Gerd Sahrhage

aus Bielefeld

Marburg/Lahn 1974

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 21.12.1974

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr.med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr.med. S. Massarrat

Correferent: Prof. Dr.med. C. Bode

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung und Problemstellung	
A. Allgemeines zum Problem der Fettleber	1
B. Morphologie und Stadieneinteilung der Fettleber	2
C. Pathophysiologie der Fettleber	5
D. Ätiologie der Fettleber im klinischen Krankengut	7
E. Klinik der Fettleber	9
F. Diagnose der Fettleber	11
G. Problemstellung	11
II. Material und Methodik	12
III. Ergebnisse	
Gruppe A: Patienten mit einmaliger Leberpunktion	18
Gruppe B: Patienten mit zweimaliger Leberpunktion	20
Gruppe B1: Patienten mit mäßiger Leberzellverfettung bei der ersten Leberpunktion	21
Gruppe B2: Patienten mit ausgeprägter Leberzellverfettung bei der 1. Leberpunktion	22
Gruppe B3: Patienten mit Rückbildung der Fettleber	24
Gruppe B4: Patienten mit Fortschreiten des Grades der Leberzellverfettung	25
IV. Kritik zu Material und Methodik	27

	Seite
V. Diskussion	
Krankheitswert der Fettleber	29
Ergebnisse der laborchemischen und szintigraph. Untersuchung	29
Folgezustände der Fettleber	32
VI. Zusammenfassung	34
VII. Literaturverzeichnis	

Fünffährige Verlaufsstudie bei Patienten mit bioptisch gesicherter Leberzellverfettung ohne Alkoholismus und ohne manifesten Diabetes mellitus

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

A. Allgemeines zum Problem der Fettleber

Infolge Fehl- und Überernährung bei geringer körperlicher Bewegung und steigendem Konsum, auch Alkohol, hat in den letzten zwei Jahrzehnten die Zahl der Übergewichtigen, der Zuckerkranken und der chronischen Alkoholiker beträchtlich zugenommen (1, 2, 7, 20).

Entsprechend wurde bei Untersuchungen dieser Personengruppen immer häufiger eine Fettleber gefunden. Die Angaben reichen von 10 % bis 21,5 % aller Leberpunktierten (2, 3, 58). Die Bedeutung der Fettleber ergibt sich aus der Tatsache, daß sie bei weitgehender Symptomenarmut nach Angaben mancher Autoren möglicherweise in eine Zirrhose übergehen kann (30, 33, 56).

Während der Übergang der alkoholischen Leberzellverfettung zur Cirrhose sicher ist (35, 36-38, 52) und mit der Dauer und der Menge der Alkoholzufuhr in direktem Zusammenhang steht (39), sind die Folgezustände einer nicht alkoholisch bedingten Leberzellverfettung, in erster Linie der Übergang zur chronisch-entzündlichen Lebererkrankung insbesondere zur Zirrhose umstritten (10, 12, 14, 15, 31, 35, 40, 47, 52).

Allgemein einig ist man sich darüber, daß eine Fettleber nach Absetzen der auslösenden Noxe voll reversibel ist (26, 36-39, 51, 58).

B. Morphologie und Stadieneinteilung der Fettleber

Eine Leberzellverfettung liegt vereinbarungsgemäß dann vor, wenn der Fettgehalt der Leber infolge einer Stoffwechselstörung auf mehr als 10 % des Trockengewichtes ansteigt (3, 52, 56). In diesem Fall sind Fettropfen in den Leberzellen histologisch nachweisbar. Der normale Fettgehalt der Leber liegt bei 6 % des Trockengewichtes und erfüllt als Struktur Fett wesentliche Aufgaben bei Aufbau und Funktion der Zelle. Werden feine Fettröpfchen im Hyaloplasma sichtbar, so ist dies ein Zeichen dafür, daß der Fettgehalt angestiegen ist. Diese feintropfige Verfettung hat nur geringe Bedeutung und ist rasch reversibel (53). Bei weiterem Anstieg des Fettgehaltes ergibt sich eine "grob tropfige Verfettung". Der Zellkern ist an den Rand gedrängt, jedoch werden die Funktionen der Zelle nicht wesentlich beeinflusst. Dieses Stadium kann sich weiterentwickeln, nämlich dahin, daß die Zellgrenzen benachbarter Zellen einreißen und sogenannte Fettcysten entstehen (56). Thaler (56) unterscheidet weiterhin in "disseminierte, zonale und diffuse Leberverfettung". Hierbei legt er als Kriterium die Fettverteilung innerhalb der Leber zugrunde. In dieser Einteilung stellt die diffuse Verfettung den schwersten Grad der Leberverfettung dar (26, 56). Die Fettverteilung läßt jedoch keine Schlüsse auf die Ätiologie zu, ebenso wie der Schweregrad der Verfettung keinen Rückschluß auf die auslösende Noxe ermöglicht (56).

Thaler (54) teilt den Schweregrad einer Verfettung nach dem flächenmäßig geschätzten prozentualen Fettgehalt wie folgt ein:

- 3 - 6 % Fettgehalt = keine Verfettung
- 10 - 25 % Fettgehalt = mäßige Verfettung
- über 25 % Fettgehalt = ausgeprägte Verfettung.

Kalk (30) dagegen spricht erst von einer Fettleber, wenn 50 % der Leberzellen Fettvakuolen enthalten.

Besteht eine Fettleber sehr lange und kann die einwirkende Noxe nicht beseitigt werden, so treten erste mesenchymale Reaktionen in der Leber auf (7, 8, 30, 60). Dieses kann der erste Schritt zur Zirrhose sein. Kalk (30) teilt daher die Fettleber in folgende drei Stadien ein:

- Stadium I : reine Verfettung ohne mesenchymale Reaktion
- Stadium II : Verfettung und entzündliche Reaktionen in den periportal-feldern
- Stadium III : Einbruch der entzündlichen Reaktion in die Leberläppchen und Auftreten von Umbauzeichen = Zirrhose

Zwei Theorien versuchen, diesen Übergang der Fettleber zur Zirrhose zu erklären:

1. In den verfetteten Leberzellarealen kommt es zu umschriebenen zentrolobulären Nekrosen mit Umwandlung in bindegewebige Anteile: ähnlich der Zirrhose nach Hepatitis (52).
2. Ausgehend von den periportal-feldern kommt es nach Bindegewebsvermehrung mit Rundzellinfiltraten zu Einbrüchen in die Läppchen und damit zur Zirrhose (30). Kalk (30) hält dieses Stadium immer noch für reversibel.

Wie oben schon angedeutet, ist allgemein zu sagen, daß die Funktionen der Leberzelle nur unwesentlich von allen Stadien der Leberzellverfettung beeinflußt werden (52), und daß jede Fettleber nach Ausschaltung der Noxe voll reversibel ist (7, 25, 30, 32, 40).

C. Pathophysiologie der Fettleber

Die Leber bezieht eine zentrale Stellung in der Energieversorgung des Organismus. Die der Leber zugeführten Triglyceride werden in Glycerin und Fettsäuren gespalten. Die so gewonnenen freien Fettsäuren können nun verschiedene Stoffwechselwege einschlagen: oxydativer Abbau, Einbau in Phospholipide, Bildung von Cholesterinester und schließlich wieder der Aufbau zu Triglyceriden (3, 17, 18, 26, 53).

Letztere können zu Lipoproteinen umgewandelt in die peripheren Fettdepots gelangen, wo sie als Triglyceride gespeichert werden (18, 22, 23, 50). Andererseits ist die Leber selbst in der Lage, Triglyceride bei vermehrtem Angebot zu speichern (17, 18, 26, 53).

Eine enge Verknüpfung des Fettstoffwechsels mit dem Kohlenhydratstoffwechsel zeigt sich darin, daß hauptsächlich in der Leber die Glukose über Acetyl-CoA zu Triglyceriden umgewandelt und zu Lipoproteinen aufgebaut werden kann (18, 49).

Eine Fettleber, d.h. eine Zunahme der Triglyceride in den Leberzellen wird auftreten, wenn

1. Vorstufen der Triglyceridsynthese, insbesondere Fettsäuren, vermehrt in der Leber entstehen oder der Leber zugeführt werden,
2. die Abgabe von Triglyceriden aus den Leberzellen gehemmt ist (6, 18, 48).

Die ätiologischen Faktoren bei der Fettleberentstehung greifen an verschiedenen Stellen in den Triglyceridstoffwechsel ein:

1. Alkohol: Die Zufuhr von Alkohol bewirkt eine gesteigerte Mobilisation von Fettsäuren im peripheren Fettgewebe und nachfolgende Einlagerung in die Leber. In der Leber selbst wirkt sich die Alkoholzufuhr dahingehend aus, daß die Fettsäurensynthese und -veresterung verstärkt und die Fettsäurenoxydation und Abgabe von beta-Lipoproteinen vermindert werden (6).
2. Diabetes mellitus: Der Insulinmangel bewirkt eine verstärkte Lipolyse mit vermehrtem Angebot von Fettsäuren an die Leber. Gleichzeitig wird die Aufnahme von beta-Lipoproteinen im Fettgewebe vermindert (48).
3. Adipositas: Bei einem Überangebot an Kohlehydraten ist die Triglyceridsynthese in der Leber so groß, daß eine entsprechende Verwertung (oxydativer Abbau) nicht möglich ist (18, 26, 27, 33, 40).
4. Zu einer Vergrößerung des Triglyceridgehaltes in der Leberzelle kommt es auch dann, wenn das Transportprotein zur Bildung des Lipoproteins fehlt. Dieses ist der Fall bei Proteinmangel (Hunger), bei Toxineinwirkungen (z.B. Tetrachlorkohlenstoff) als auch bei der medikamentösen Fettleber nach Tetracyclinen und Corticosteroiden (3, 18, 26, 34, 51, 53).

D. Ätiologie der Fettleber im klinischen Krankengut

Es ist gesichert, daß die Fettleber ätiologisch kein einheitliches Krankheitsbild ist, sondern daß verschiedene Ursachen einzeln oder in Verbindung miteinander zugrunde liegen können(18).

Drei Faktoren sind jedoch besonders hervorzuheben, da sie die mit Abstand größte Bedeutung haben (18, 19, 54):

1. Alkohol: Den chronischen Alkoholmißbrauch halten die meisten Autoren für die Hauptursache einer Fettleber. Die Zahlen der Fettleberkranken mit chronischem Alkoholkonsum schwanken zwischen 33 % und 52 % (1, 7, 18, 19, 54, 55).
2. Diabetes mellitus: Die Angaben in der Literatur über die diabetische Fettleber schwanken beträchtlich. Zahlen zwischen 4,2 und 46 % werden genannt (9, 13, 18, 19, 30, 31, 35, 45, 54). Genau ist die diabetische Bedeutung zur Ätiologie einer Fettleber noch nicht geklärt, da der Diabetes oft mit einer Übergewichtigkeit des Patienten einhergeht; so glauben einige Autoren, daß der Diabetes für sich allein nicht zur Leberverfettung führt (4, 13).
3. Adipositas: Jede überkalorische Ernährung, gleichgültig ob durch Fett, KH oder Proteine bedingt, führt zur Fettleber. So findet man bei Adipösen häufig eine Fettleber (18, 19, 26, 30).

Hinter diesen drei Punkten stehen die anderen ätiologischen Momente wie Mangelernährung und Toxineinwirkung

wie Tetrachlorkohlenstoff, Tetracycline und Corticosteroide in der Häufigkeit bei uns weit zurück (9, 18, 26, 53, 60).

E. Klinik der Fettleber

a) Symptome:

Im allgemeinen sind die Beschwerden, die eine Fettleber macht, uncharakteristisch. Druck- und Völlegefühl im rechten Oberbauch, Blähungen, Aufstoßen und Übelkeit finden sich ebenso wie Leistungsschwäche, Müdigkeit und Stuhlunregelmäßigkeiten (7, 18, 26, 31, 54, 58, 60).

Für viele Autoren ist eine Hepatomegalie das führende Symptom. Bis 85 % der Fettleberkranken zeigten eine vergrößerte Leber (7, 18, 26, 31, 58). Handelt es sich um eine alkoholische Fettleber, findet man gelegentlich Gefäßspinnen, Palmarerythem oder eine Dupuytren'sche Kontraktur (7, 41).

b) Laboruntersuchungen:

1. Der Bromsulphthaleintest gilt als einzig zuverlässiger Test beim klinischen Verdacht einer Fettleber. Er ist in 60 % bis 80 % der Fälle mit nachgewiesener Fettleber erhöht (9, 18, 26, 29, 31, 45, 51, 54).
2. Der Transaminasenanstieg im Serum hält Gerok nicht für einen obligaten Befund (18). Andere Autoren fanden sie in 20 % bis 26 % der Fälle bei nicht alkoholbedingter Fettleber pathologisch erhöht (19, 26, 45, 53, 54, 58), bei der alkoholischen Fettleber jedoch bis zu 60 % der Fälle (45, 58).

Eine Zunahme der Aktivität der alkalischen Phosphatase, eine Bilirubinzunahme und Cholesterinvermehrung sowie eine gamma-Globulinerhöhung

können zusätzlich vorkommen, haben jedoch alleine keinen diagnostischen Wert, was durch die unterschiedlichen Angaben in der Literatur deutlich wird (9, 18, 19, 20, 26, 31, 45, 53, 60).

F. Diagnose der Fettleber

Der klinische Befund einer Fettleber kann letztlich nur durch die Untersuchung eines Leberpunktates gesichert werden (16, 26, 35, 46, 53). Gleichzeitig können der Verfettungsgrad und ein möglicher Übergang zu einer Zirrhose festgestellt werden.

G. Problemstellung

An Hand eines früher einmal ausgewählten Patientenkollektivs (28) mit histologisch gesicherter Fettleber nicht alkoholischer und nicht diabetischer Genese soll der Verlauf der Erkrankung über mehrere Jahre mit Hilfe klinischer, histologischer und szintigraphischer Befunde verfolgt und kontrolliert werden.

Auf folgende Punkte wurde besonders geachtet:

1. Wie hat sich die Übergewichtigkeit im weiteren Verlauf verändert?
2. Haben sich die Laborwerte in zwei weiteren Beobachtungsjahren gegenüber den erstmals angegebenen Werten (28) wesentlich verändert?
3. Hat sich in der weiteren Beobachtungszeit die Möglichkeit bestätigt, daß sich auf Grund einer jahrelang bestehenden Fettleber ein latenter oder manifester Diabetes mellitus entwickelt hat?
4. Welchen Wert hat ein Leber-Milz-Szintigramm in Bezug auf die Befunderhebung einer Fettleber?

II. MATERIAL UND METHODIK

Das Material für diese Arbeit bildet ein Patientenkollektiv, das vor einigen Jahren ausgewählt wurde (28).

Im einzelnen war man folgendermaßen vorgegangen:

In der Zeit vom 1.1.1964 bis 31.10.1968 wurden in der Medizinischen Poliklinik und der Medizinischen Klinik der Universität Marburg 424 Patienten (156 weibliche und 268 männliche) mit einer gesicherten Leberzellverfettung beobachtet. 353 Patienten hatten eine mäßig bis ausgeprägte Leberzellverfettung, der Rest hatte nur eine geringe Leberzellverfettung. Ein cirrhotischer Umbau wurde bei keinem von diesen Patienten histologisch verifiziert. Die 353 Patienten wurden hinsichtlich der Ursachen der Fettleber auf Grund von anamnestischen und Labordaten aus den Krankengeschichten wie folgt aufgeteilt:

Alkoholiker (regelmäßige Trinker)	: 38 Fälle (= 10,8 %)
manifeste Diabetes mellitus	: 91 Fälle (= 25,3 %)
maligne Erkrankungen	: 43 Fälle (= 12,2 %)
weitere Begleitkrankheiten (Adipositas, Cholelithiasis, Hyperlipidämie etc.)	: 181 Fälle (= 51,7 %)

In der früheren Untersuchung (28) beschränkte man sich nun auf die letztgenannte Gruppe von 181 Patienten, die mit 51,7 % am gesamten Krankengut prozentual die größte Gruppe darstellte. Durchschnitt-

lich drei Jahre nach der ersten Leberpunktion folgten 103 Patienten der Aufforderung, sich einer ambulanten Untersuchung zu unterziehen. Während dieser Untersuchung wurde festgestellt, daß 11 von ihnen retrospektiv noch als Alkoholiker anzusehen waren und deshalb aus dem Kollektiv ausgeschlossen werden mußten. 2/3 aller Patienten tranken kaum oder weniger als 15 g Alkohol pro Tag (1 Flasche Bier), 10 % tranken etwas mehr, jedoch weniger als 70 g täglich. Bei 56 von diesen 92 Patienten ließ sich nach einer Beobachtungszeit von $40,8 \pm 7,3$ Monaten erneut eine Leberpunktion durchführen (28).

In dieser neuen Untersuchung soll der Verlauf der Fettlebererkrankung über zwei weitere Jahre untersucht und mit den vormals gefundenen Ergebnissen verglichen werden.

Das Ausgangsmaterial sind die 92 obengenannten Patienten. Diese wurden ca. 5 Jahre nach der ersten Leberpunktion erneut zu einer ambulanten Nachuntersuchung einbestellt. 18 Patienten antworteten auf keines unserer Schreiben. Weitere sechs Patienten hielten die internistische Behandlung durch ihren Hausarzt für ausreichend. Zwei Patienten waren sehr weit verzogen und einer war in der Zwischenzeit an einem "Herzschlag" verstorben. Somit besteht das endgültige Kollektiv dieser Arbeit aus 65 Personen.

Folgende zwei Hauptgruppen wurden gebildet:

Gruppe A: Diese Gruppe umfaßt 20 Patienten, die sich 33 ± 12 Monate nach der Leberpunktion ein erstes Mal und nach 58 ± 11 Monaten ein zweites Mal für eine ambulante Nachuntersuchung zur Verfügung stellten. Die kürzeste Beobachtungszeit betrug 44 Monate und die längste 84 Monate. Das Durchschnittsalter

bei dieser Gruppe betrug 49 ± 12 Jahre (das Mindestalter 29, das Höchstalter 70 Jahre). Es handelt sich um 14 Männer und 6 Frauen. Diese Personen sind also nur einmal zu Beginn leberpunktiert worden (28).

Gruppe B: Diese Gruppe umfaßt 45 Patienten, die 39 ± 16 Monate nach der ersten Leberpunktion zum zweiten Mal leberpunktiert wurden (28) und sich nach einer Gesamtbeobachtungszeit von 63 ± 15 Monaten nach der ersten Leberpunktion zu einer weiteren ambulanten Untersuchung bereiterklärten (die minimale Beobachtungszeit betrug 41, die maximale 102 Monate). Es handelt sich um 29 Männer und 16 Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 55 ± 12 Jahre, das minimale Alter 33 und maximal 79 Jahre.

Alle Patienten wurden klinisch untersucht. Die Übergewichtigkeit wurde nach dem Durchschnittsgewicht der Bevölkerung nach "Build and Blood Pressure Study" in Anlehnung an die Geigy-Tabellen prozentual errechnet (59).

Folgende Laboruntersuchungen wurden durchgeführt: Bilirubin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) und Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), jeweils mit der Testpackung der Fa. Boehringer, Mannheim, alkalische Phosphatase (AP, bis 1967 nach Bessey-Lowry und danach mit der Testpackung der Fa. Boehringer), Bromsulphthaleinretention (BSP) nach 45 Minuten nach Injektion von 5 mg pro kg Körpergewicht, Cholesterin, Triglyceride, Elektrophorese, Nüchternblutzucker (NBZ) sowie den Glukoseassimilationskoeffizienten (K) errechnet nach Conard nach

intravenöser Injektion von 25 g Glukose (11). Die Errechnung beruht auf Blutentnahmen 10, 20, 30, 45 und 60 Minuten nach der Injektion.

Der Bewertung der Laborergebnisse liegen folgende obere Grenzwerte zugrunde:

NBZ	100 mg %
K-Wert	1,2 und höher (Normbereich)
	1,2 - 1,0 Grenzbereich
	weniger als 1,0 pathologischer Bereich
GOT	12,0 mU/ml
GPT	12,0 mU/ml
AP	200 mU/ml
BSP	0,5 mg % nach 45 Min.
Bilirubin	1,0 mg %
Cholesterin	270 mg %
Triglyceride	200 mg %
gamma-Globuline	23 rel. %

Als Grenzwert für die Adipositas wurde ein Übergewicht von 20 % des Durchschnittsgewichtes festgesetzt.

Die Mittelwertberechnungen aller Werte wurden mit dem Tischkomputer Olivetti Programma 101 durchgeführt.

In der vorausgegangenen Studie (28) erfolgte die Beurteilung der Leberzellverfettung histologisch entsprechend einer kategorialen Einschätzung, da für die Diagnose der histologisch nachweisbare Fettanteil gut mit dem chemisch bestimmten korreliert (5, 24).

Ein Fettgehalt von 5 - 10 % wurde als geringgradig, einer von 10-30 % als mäßiggradig und einer von mehr als 30 % als ausgeprägte Verfettung deklariert. Auch

auf den Nachweis einer Siderose und deren Ausmaß, Glykogenkerne und Ausmaß der mesenchymalen Reaktion sowie den Nachweis von Mallory-Körperchen mit der früher beschriebenen Färbung (28) wurde geachtet.

Die Gruppe B wurde nach Vergleich der beiden Leberpunktate im Hinblick auf den Verfettungsgrad in folgende Untergruppen gegliedert:

Gruppe B 1:

In ihr sind alle 25 Patienten (55,5 %) erfaßt, die bei der ersten Leberpunktion eine mäßige Verfettung hatten.

Gruppe B 2:

Im Gegensatz zur Gruppe B 1 finden sich in dieser Gruppe diejenigen 20 Patienten (44,5 %), die bei der ersten Leberpunktion eine ausgeprägte Verfettung besaßen.

Gruppe B 3:

Diese Gruppe umfaßt 9 Patienten (20 %), von denen 8 bei der ersten Leberpunktion eine mäßiggradige und eine ausgeprägte Verfettung aufwiesen. Bei der zweiten Leberpunktion ergab sich jedoch nur noch eine geringe (5 Personen) bzw. gar keine Verfettung mehr (4 Personen).

Gruppe B 4:

Bei 7 Patienten (15,5 %) trat eine Verschlechterung des bioptischen Befundes ein: an die Stelle der mäßiggradigen Fettleber bei der ersten Punktion trat eine ausgeprägte Leberzellverfettung bei der zweiten Punktion.

Bei 13 Patienten der Gruppe A und 42 Patienten der Gruppe B konnte zuletzt ein Leber-Milz-Szintigramm

angefertigt werden. Der größte cranio-caudale Durchmesser des rechten und des linken Leberlappens sowie das Milzgewicht wurden szintigraphisch bestimmt (Priv. Doz. Dr. K. Joseph, Nuklearmedizin. Klinik der Philipps-Universität Marburg).

III. ERGEBNISSE

Gruppe A: Patienten mit einmaliger Leberpunktion (n = 20)

Die Beobachtungszeit dieser Patientengruppe beträgt durchschnittlich 58 ± 11 Monate seit dem Zeitpunkt der Leberpunktion. Eine erste ambulante Zwischenuntersuchung hatte nach 33 ± 12 Monaten stattgefunden.

Die berufliche Tätigkeit der zwanzig Untersuchten ergab folgendes Bild:

Hausfrau	: 6 Pers. = 30 %
Kraftfahrer	: 3 Pers. = 15 %
Arbeiter	
(Bauhelfer,	
Schlosser,	
Installateur)	: 6 Pers. = 30 %
Verw.-Angestellte	: 5 Pers. = 25 %

Nach genauer Befragung aller Patienten dieser Gruppe ergibt sich folgendes Bild bezüglich ihres Alkoholkonsums. Die Alkoholmenge in Gramm wurde nach Thaler (55) bestimmt:

kaum Alkohol	: 6 Pers. = 30 %
unter 15 g/die	: 6 Pers. = 30 %
15 - 30 g/die	: 6 Pers. = 30 %
30 - 50 g/die	: 2 Pers. = 20 %

10 Personen dieser gaben keinerlei Beschwerden an (50 %). Die Beschwerden der übrigen gliedern sich wie folgt auf:

geleg. Völlegefühl	
(abhängig v. Essen	4 Pers. = 20 %)

geleg. Druckgefühl im rechten
Oberbauch (unabhängig
vom Essen)

3 Pers. = 15 %

Meteorismus

4 Pers. = 20 %

Sodbrennen

1 Pers. = 5 %

Übergewichtigkeit:

Das Körpergewicht der Patienten hat sich während der Beobachtungsperiode nicht wesentlich verändert (Tab. 1). Die Zahl der Patienten mit einem Übergewicht von mehr als 20 % blieb praktisch konstant.

Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen:

In der Tabelle 1 sind die Durchschnittswerte aller Laboruntersuchungen zu allen drei Beobachtungszeitpunkten angegeben.

Es trat keine wesentliche Änderung des Nüchternblutzuckers, der Glukose-Assimilationskonstanten, der Bromsulphtaleinretention, der Aktivität der alkalischen Phosphatase und des Bilirubinspiegels auf. Während bei der ersten Kontrolluntersuchung fünf Patienten einen K-Wert von gleich oder kleiner als 1,1 hatten, hatten bei der zweiten ambulanten Untersuchung lediglich zwei Patienten einen pathologischen K-Wert. Ein manifester Diabetes mellitus trat nicht ein: der Nüchternblutzucker war lediglich bei zwei Patienten zum bisher letzten Zeitpunkt der Verlaufsstudie mit 100 bzw. 104 im leicht pathologischen Bereich. Die Aktivität der Transaminasen, welche in der Zeit der Leberpunktion erhöht war, fiel durchschnittlich etwas auf erniedrigte Werte ab. Der Cholesterinspiegel wurde bei der ersten und zweiten ambulanten Nachuntersuchung gegenüber der Zeit der Leberpunktion leicht erhöht gefunden, wobei zu betonen ist, daß es sich hier um Werte einer

TAB: 1 Gruppe A (n=20): Patienten mit einmaliger Leberpunktion

	zur Zeit der Leberpunktion	zur Zeit der 1. amb. Unters. nach 33 Mon.	z.Zt. der 2. amb. Unters. nach 58 Mon.
prozentual. Übergewicht (ÜG)	16,6 $\pm$ 11,7	15,5 $\pm$ 10,4	14,2 $\pm$ 12,0
Zahl der Pat. mit ÜG von mehr als 10%	9	7	7
Zahl der Pat. mit ÜG von mehr als 20%	5	6	5
NBZ (mg%)	89 $\pm$ 7	88 $\pm$ 16	85 $\pm$ 10
Zahl der Pat. mit NBZ von mehr als 100mg%	3	5	2
K-Wert		1,33 $\pm$ 0,34	1,43 $\pm$ 0,28
Zahl der Pat. mit K kleiner als 1,1		5	2
GOT (mU/ml)	21 $\pm$ 13	13 $\pm$ 6	15 $\pm$ 14
GPT (mU/ml)	20 $\pm$ 12	11 $\pm$ 7	15 $\pm$ 15
AF (mU/ml)	122 $\pm$ 43	130 $\pm$ 36	127 $\pm$ 38
BSP (mg%)	0,68 $\pm$ 0,50	0,51 $\pm$ 0,31	0,61 $\pm$ 0,34
Zahl der Pat. mit BSP größer als 0,5 mg%	7	4	10
Bilirubin(mg%)	0,88 $\pm$ 0,53	0,57 $\pm$ 0,45	0,57 $\pm$ 0,46
Cholesterin(mg%)	251 $\pm$ 41	288 $\pm$ 64	287 $\pm$ 56
gamma-G.(rel-%)	19,1 $\pm$ 3,7	19,1 $\pm$ 3,1	18,1 $\pm$ 3,1
Zahl der Pat. mit gamma-G.von mehr als 23 rel-%	3	2	2
Triglyceride(mg%)			257 $\pm$ 30
<u>szintigraphische Untersuchung: n=13</u>			
craniocaudaler Durchmesser des re. Leberlappens(cm)			16,1 $\pm$ 2,3
craniocaudaler Durchmesser des li. Leberlappens(cm)			8,8 $\pm$ 1,7
geschätztes Milzgewicht (g)			217 $\pm$ 80

Die Mittelwerte sind mit einer Standardabweichung angegeben.

ambulanten Untersuchung handelt. Die Triglyceride wurden erstmals bestimmt und können somit nicht mit vorausgegangenen Werten verglichen werden.

Gruppe B: Patienten mit zweimaliger Leberpunktion
(n = 45)

Die 45 Patienten sind hinsichtlich ihrer beruflichen Tätigkeit folgendermaßen einzuordnen:

Arbeiter	: 20 Pers. = 44,5 %
Hausfrau	: 11 Pers. = 24,5 %
Angestellte	: 5 Pers. = 11,1 %
Kraftfahrer	: 4 Pers. = 8,9 %
Selbständige	: 3 Pers. = 6,7 %
Rentner	: 2 Pers. = 4,3 %

Die folgende Zusammenstellung gibt den durchschnittlichen Alkoholkonsum in dieser Gruppe wieder:

kaum Alkohol	: 24 Pers. = 53,4 %
bis 15 g/die	: 9 Pers. = 20,0 %
13-30 g/die	: 6 Pers. = 13,3 %
30-50 g/die	: 6 Pers. = 13,3 %

Wie auch die Patienten der Gruppe A wurden auch diese nach Beschwerden irgendeiner Form befragt. 19 Personen (42,0 %) waren völlig beschwerdefrei. Die restlichen gaben eine oder mehrere der folgenden Beschwerden an:

geleg. Völlegefühl (abhängig v. Essen)	: 8 Pers. = 19,0 %
geleg. Druckgefühl im rechten Oberbauch (unabhängig v. Essen)	: 7 Pers. = 15,5 %
Meteorismus	: 12 Pers. = 26,6 %
Sodbrennen	: 4 Pers. = 8,9 %

Der Grad der Übergewichtigkeit, die Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen sowie die Befunde der Szintigraphie von Leber und Milz werden nachfolgend für die Gruppen B 1 bis B 4 gesondert dargelegt.

Gruppe B 1: Patienten mit mäßiger Leberzellverfettung
bei der ersten Leberpunktion (n = 25)

Die Zusammenstellung aller Werte dieser Gruppe ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

Der Grad der Übergewichtigkeit hat sich im Laufe der Zeit (nach durchschnittlich 63 Monaten) verdoppelt, wobei wegen der erheblichen Streuung die Unterschiede nicht signifikant sind. Die Zahl der Übergewichtigen von mehr als 20 % stieg von 4 über 5 auf 8 an.

Während der Nüchternblutzucker bei der ersten Leberpunktion bei 2 Patienten mit 100 bzw. 104 mg % leicht erhöht war, fand sich bei der zweiten Leberpunktion bei 10 Patienten ein erhöhter Blutzucker von mehr als 100 mg %, von denen aber keiner die 120 mg % überschritt. Bei der letzten ambulanten Untersuchung fanden sich lediglich 3 Patienten, die mit 104, 114 und 134 mg % leicht erhöhte Nüchternblutzuckerwerte aufwiesen. Nur der letzte Patient mußte deshalb diätetisch eingestellt werden. Die Zahl der Patienten mit einem pathologischen K-Wert blieb zum Zeitpunkt der zweiten Leberpunktion mit 11 bzw. bei der letzten ambulanten Untersuchung mit 10 konstant.

Der Bromsulphtaleinretentionswert stieg von 0,54 mg% nach 63 Monaten Beobachtungszeit auf 0,83 mg % an. Die Zahl der Patienten mit einem pathologischen BSP-Wert stieg im gleichen Zeitraum von 10 auf 16.

Im Gegensatz hierzu fiel die Aktivität der Transaminasen leicht jedoch nicht signifikant ab.

TAB: 2

Gruppe B1 (n=25): Pat.mit mäßiger Leberzell-
verfettung bei der 1.Untersuchung

	zur Zeit der 1.Leberpunktion	zur Zeit der 2.Leberpunktion nach 41 Mon.	zur Zeit der amb.Unters. nach 63 Mon.
prozentual. Übergewicht (ÜG)	6,5 ± 15,1	13,3 ± 11	12,8 ± 12,3
Zahl der Pat. mit ÜG von mehr als 10%	7	13	6
Zahl der Pat. mit ÜG von mehr als 20%	4	5	8
NBZ (mg%)	85 ± 8	94 ± 14	87 ± 13
Zahl der Pat. mit NBZ von mehr als 100mg%	2	10	3
K-Wert		1,33 ± 0,50	1,39 ± 0,67
Zahl der Pat. mit K kleiner als 1,1		11	10
GOT (mU/ml)	17 ± 9	12 ± 5	14 ± 9
GPT (mU/ml)	15 ± 9	11 ± 7	11 ± 7
AP (mU/ml)	131 ± 42	140 ± 37	122 ± 49 *
BSP (mg%)	0,54 ± 0,32	0,57 ± 0,26	0,83 ± 0,43 **
Zahl der Pat. mit BSP größer als 0,5 mg%	10	14	16
Bilirubin(mg%)	0,76 ± 0,64	0,66 ± 0,29	0,62 ± 0,34
Cholesterin(mg%)	223 ± 56	259 ± 38	267 ± 50 *
gamma-G.(rel-%)	21,2 ± 5,2	19 ± 3,9	18,5 ± 2,7 *
Zahl der Pat. mit gamma-G.von mehr als 23 rel-%	7	4	2
Triglyceride (mg%)			244 ± 24
<u>szintigraphische Untersuchung: n=25</u>			
craniocaudaler Durchmesser des re.Leber- lappens(cm)			18 ± 2,7
craniocaudaler Durchmesser des li.Leber- lappens(cm)			9,8 ± 2,9
geschätztes Milzgewicht(g)			234 ± 106

* signifikant gegenüber dem ersten Wert.

**signifikant gegenüber dem zweiten Wert.

Der Cholesterinspiegel zeigte die gleiche Tendenz wie bei der vorgenannten Gruppe. Wie bei allen anderen wurden auch bei diesen Patienten die Triglyceride im Serum erstmals bestimmt.

Im Zuge der szintigraphischen Untersuchung wurde bei 6 Patienten ein normales Leberszintigramm gefunden. Bei 6 weiteren zeigten sich in der Leber grobe Speicherdefekte. Bei 5 Patienten wurde im Befundbericht der Verdacht auf einen cirrhotischen Umbau geäußert, wobei die Transaminasen bis auf einen später zu beschreibenden Fall als auch die gamma-Globulin-Werte völlig normal waren. Der durchschnittliche cranio-caudale Durchmesser betrug am rechten Leberlappen 18,70 cm, am linken 9,81 cm. Das durchschnittliche Milzgewicht betrug 234,55 g.

Gruppe B 2: Patienten mit ausgeprägter Leberzellverfettung bei der ersten Leberpunktion
(n = 20)

Die Zusammenstellung aller Werte dieser Gruppe ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

In dieser Gruppe bestand schon zum Zeitpunkt der ersten Leberpunktion gegenüber der Gruppe mit mäßiger Leberzellverfettung eine deutliche höhere Übergewichtigkeit, die sich während der gesamten Beobachtungszeit kaum änderte. Die Zahl der Übergewichtigen von mehr als 20 % stieg von 7 auf 9 an.

Der Durchschnitt des Nüchternblutzuckers und des K-Wertes hat sich kaum verändert. Während zum Zeitpunkt der ersten Leberpunktion nur 5 Patienten Nüchternblutzuckerwerte von mehr als 100 mg % (keiner über 120 mg %) hatten, fanden sich 7 Patienten zum Zeitpunkt der zweiten Leberpunktion, die Nüchternblutzuckerwerte von mehr als 100 mg % (bei allen je-

TAB: 3 Gruppe B2 (n=20): Pat.mit ausgeprägter Leberzellverfettung bei der ersten Untersuchung

	zur Zeit der 1.Leberpunktion	zur Zeit der 2.Leberpunktion nach 38 Mon.	zur Zeit der amb.Unters. nach 60 Mon.
prozentual.			
Übergewicht (ÜG)	17,4 ± 11	13,2 ± 8,3	16,6 ± 8,7
Zahl der Pat. mit ÜG von mehr als 10%	7	8	5
Zahl der Pat. mit ÜG von mehr als 20%	7	4	9
NBZ (mg%)	90 ± 13	89 ± 25	83 ± 12
Zahl der Pat. mit NBZ von mehr als 100mg%	5	7	2
K-Wert		1,34 ± 0,42	1,45 ± 0,53
Zahl der Pat. mit K kleiner als 1,1		8	7
GOT (mU/ml)	17 ± 6	10 ± 3	11 ± 4 *
GPT (mU/ml)	19 ± 12	9 ± 3	10 ± 4 *
AP (mU/ml)	140 ± 29	123 ± 32	112 ± 38
BSP (mg%)	0,64 ± 0,40	0,55 ± 0,39	0,87 ± 0,45 **
Zahl der Pat. mit BSP größer als 0,5mg%	14	9	15
Bilirubin(mg%)	0,87 ± 0,34	0,60 ± 0,27	0,62 ± 0,30 *
Cholesterin(mg%)	228 ± 50	244 ± 58	260 ± 68
gamma-G.(rel-%)	19,6 ± 4,8	19,0 ± 4,6	18,5 ± 3,1
Zahl der Pat. mit gamma-G.von mehr als 23 re-%	6	4	2
Triglyceride (mg%)			209 ± 16
<u>szintigraphische Untersuchung: n=17</u>			
craniocaudaler Durchmesser des re.Leber- lappens(cm)			17,5 ± 2,0
craniocaudaler Durchmesser des li.Leber- lappens(cm)			9,5 ± 1,7
geschätztes Milzgewicht(g)			228 ± 108

* signifikant gegenüber dem ersten Wert.

**signifikant gegenüber dem zweiten Wert.

doch weniger als 124 mg %) hatten. Bei der letzten ambulanten Untersuchung zeigten lediglich 2 Patienten einen erhöhten Nüchternblutzuckerwert von mehr als 100 mg %, der jedoch 116 mg % nicht überschritt. Die Zahl der Patienten mit pathologischem K-Wert war zum Zeitpunkt der zweiten Leberpunktion mit 8 und zum Zeitpunkt der letzten ambulanten Untersuchung mit 7 praktisch konstant.

Auch bei dieser wie bei den vorhergehenden Gruppen kam es zum Abfall der Aktivität der Transaminasen zum Zeitpunkt der zweiten Leberpunktion. Der erreichte Wert veränderte sich im weiteren Verlauf nur unwesentlich.

Der Bromsulphtaleinretentionswert stieg gegenüber dem Zeitpunkt der ersten Leberpunktion auf 0,87 mg % an, die Zahl der Patienten mit einem pathologischen BSP-Wert hat sich jedoch kaum verändert.

Der Vergleich der Werte für die AP, Cholesterin und gamma-Globuline zeigt keine wesentlichen Besonderheiten.

Die Auswertung der Szintigramme ergab folgendes: bei 5 Personen war der szintigraphische Befund regelrecht, bei 4 Patienten wurde ein aufgelockertes Speichermuster, bei 8 anderen grobe Speicherdefekte gefunden. Bei einem Patienten konnte ein cirrhotischer Umbau nicht ausgeschlossen werden, allerdings fanden sich klinisch und laborchemisch keine Hinweise für eine chronisch-entzündliche Lebererkrankung.

Die Durchmesserwerte des Leberlappens und das errechnete Milzgewicht unterscheiden sich unwesentlich von denen der Gruppe B 1.

Gruppe B 3: Patienten mit Rückbildung der Fettleber
(n = 9)

Bei diesen 9 Patienten, bei denen die Leberzellverfettung bei der zweiten Punktion nicht mehr histologisch verifiziert werden konnte, ist auffallend, daß der Grad der Übergewichtigkeit während der gesamten Beobachtungszeit (62 Monate) gering war und weiterhin konstant blieb. Dieses ist wie auch alle anderen Werte dieser Gruppe aus Tabelle 4 ersichtlich.

Keiner der Patienten hatte während der Beobachtung einen Nüchternblutzuckerwert von mehr als 100 mg %, dagegen war der K-Wert bei 4 Patienten konstant im pathologischen Bereich. Auffallend ist, daß in dieser Gruppe allgemein der Bromsulphthaleinretentionswert durchschnittlich von 0,5 auf 0,94 mg % anstieg. Entsprechend stieg die Zahl der Patienten mit pathologischem BSP-Wert von 4 auf 7. In dieser Gruppe finden sich ausnahmsweise 4 Patienten, die eine hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie einen gamma-Globulin-Wert von mehr als 23 rel.-% hatten, deren Ursache nicht geklärt werden konnte. Die Transaminasen zeigten ausschließlich Normalwerte. Die AP, Bilirubin und Cholesterin veränderten sich unbedeutend im Normbereich.

Die szintigraphische Untersuchung der Patienten dieser Gruppe zeigte folgendes: Bei 3 Patienten wurde keine Auffälligkeit entdeckt. Bei 4 Personen wurde ein aufgelockertes Speichermuster, bei lediglich einem Patienten ein grober Speicherdefekt gefunden. Die Durchschnittswerte der Durchmesser der Leberlappen und des Milzgewichtes zeigten ebenfalls keine Besonderheiten.

TAB: 4 Gruppe B3 (n=9): Pat.mit Rückbildung
der Fettleber

	zur Zeit der 1.Leberpunktion		zur Zeit der 2.Leberpunktion nach 40 Mon.		zur Zeit der amb.Unters. nach 62 Mon.	
prozentual. Übergewicht (ÜG)	6,5	$\pm 20,4$	6,7	$\pm 9,4$	6,1	$\pm 9,5$
Zahl der Pat. mit ÜG von mehr als 10%	0		4		2	
Zahl der Pat. mit ÜG von mehr als 20%	2		0		1	
NBZ (mg%)	84	± 12	83	± 9	83	± 7
Zahl der Pat. mit NBZ von mehr als 100mg%	1		1		0	
K-Wert			1,48	$\pm 0,64$	1,49	$\pm 1,03$
Zahl der Pat. mit K kleiner als 1,1			4		4	
GOT (mU/ml)	16	± 7	10	± 3	13	± 3
GPT (mU/ml)	16	± 11	8,33	$\pm 2,56$	9,11	$\pm 2,71$
AP (mU/ml)	139	± 44	122	± 39	121	± 77
BSP (mg%)	0,50	$\pm 0,20$	0,62	$\pm 0,44$	0,94	$\pm 0,59^*$
Zahl der Pat. mit BSP größer als 0,5 mg%	4		4		7	
Bilirubin(mg%)	0,64	$\pm 0,38$	0,66	$\pm 0,28$	0,57	$\pm 0,24$
Cholesterin(mg%)	209	± 48	238	± 32	254	± 77
gamma-G.(rel-%)	21,7	$\pm 6,1$	18,2	$\pm 3,2$	20,1	$\pm 4,0$
Zahl der Pat. mit gamma-G.von mehr als 23 rel-%	3		0		4	
Triglyceride(mg%)					168	± 30
<u>szintigraphische Untersuchung:n=8</u>						
craniocaudaler Durchmesser des re.Leber- lappens(cm)					17,9	$\pm 2,5$
craniocaudaler Durchmesser des li.Leber- lappens(cm)					9,4	$\pm 2,1$
geschätztes Milzgewicht(g)					164	± 33

* signifikant gegenüber dem ersten Wert.

Gruppe B 4: Patienten mit Fortschreiten des Grades
der Leberzellverfettung (n = 7)

Alle Werte dieser Personengruppe sind in Tabelle 5 zu finden.

In dieser Gruppe, wo alle Patienten eine Zunahme der Leberzellverfettung von mäßig zu ausgeprägt erfuhren, ist zunächst während der Beobachtungszeit (57 Monate) eine deutliche Zunahme des Körpergewichtes festzustellen, wobei der Anteil der Patienten mit einer Übergewichtigkeit von mehr als 20 % deutlich zunahm: nämlich von 1 auf 5.

Entsprechend sind auch ein leichter Anstieg des Nüchternblutzuckers und ein leichter Abfall des K-Wertes zu beobachten. Auch die anfangs erhöht nachgewiesene Aktivität blieb im pathologischen Bereich. Der durchschnittliche BSP-Wert war von Beginn an pathologisch und stieg zum Ende sogar auf 0,97 mg % an. Der Cholesterinspiegel nahm ebenfalls zu. Der prozentuale Anteil der gamma-Globulin-Fraktion blieb bei allen Patienten dieser Gruppe im normalen Bereich. Interessant ist, daß in dieser Gruppe der durchschnittliche Triglyceridwert den höchsten Wert aller Gruppen erreicht.

Es fanden sich szintigraphisch bei 4 Patienten grobe Speicherdefekte, ein cirrhotischer Umbau wurde bei einem Patienten für möglich gehalten, der als einziger seit Beginn der Studie erhöhte Transaminasen hatte und zuletzt einen diätetisch gut einzustellenden Diabetes mellitus bekam. Dieser Patient wurde zwei Monate nach der letzten Untersuchung wegen eines blutenden Ulcus ventriculi operiert. Makroskopisch bestand keine Cirrhose, mikroskopisch fand sich eine

TAB: 5 Gruppe B4 (n=7): Pat. mit Fortschreiten des
 Grades der Leberzellverfettung

	zur Zeit der 1. Leberpunktion	zur Zeit der 2. Leberpunktion nach 36 Mon.	zur Zeit der amb. Unters. nach 57 Mon.
prozentual. Übergewicht (ÜG)	9,4 ± 19,6	18,4 ± 12,7	19,2 ± 14,6
Zahl der Pat. mit ÜG von mehr als 10%	4	3	0
Zahl der Pat. mit ÜG von mehr als 20%	1	3	5
NBZ (mg%)	83 ± 9	94 ± 14	95 ± 19
Zahl der Pat. mit NBZ von mehr als 100mg%	1	3	2
K-Wert		1,34 ± 0,33	1,21 ± 0,46
Zahl der Pat. mit K kleiner als 1,1		3	3
GOT (mU/ml)	20 ± 14	17 ± 8	19 ± 16
GPT (mU/ml)	18 ± 12	17 ± 11	16 ± 10
AP (mU/ml)	120 ± 30	115 ± 32	121 ± 27
BSP (mg%)	0,71 ± 0,47	0,68 ± 0,22	0,97 ± 0,50
Zahl der Pat. mit BSP größer als 0,5mg%	4	6	5
Bilirubin(mg%)	0,52 ± 0,20	0,62 ± 0,20	0,50 ± 0,26
Cholesterin(mg%)	202 ± 75	269 ± 33	292 ± 35*
gamma-G.(rel-%)	19,2 ± 6,2	17,9 ± 3,1	17,9 ± 2,0
Zahl der Pat. mit gamma-G.von mehr als 23 rel-%	1	0	0
Triglyceride (mg%)			272 ± 32
<u>szintigraphische Untersuchung: n=7</u>			
craniocaudaler Durchmesser des re. Leber- lappens(cm)			20,0 ± 2,4
craniocaudaler Durchmesser des li. Leber- lappens(cm)			11,0 ± 3,4
geschätztes Milzgewicht(g)			260 ± 129

* signifikant gegenüber dem ersten Wert.

erhebliche diffuse Leberzellverfettung, die mit geringer portaler und intralobulärer Fibrose einherging.

Weiterhin brachte die szintigraphische Untersuchung dieser Gruppe vergrößerte Durchmesser der Leberlappen und ein erhöhtes Milzgewicht.

Die Tabelle 6 zeigt, wie oft und welche Veränderungen bei der Beurteilung der Leberpunktate bei der früheren Untersuchung noch gefunden wurden (28). Deutlich wurde hier eine leichte Zunahme der periportalen Fibrose während der Beobachtungszeit bei den Patienten, die zweimal punktiert worden waren, festgestellt. Die Zahl stieg von 6 auf 14. Entzündliche Infiltrationen sowie Hinweise für einen cirrhotischen Umbau konnten bei keinem Patienten beobachtet werden. Bei einem Patienten war in einem Leberpunktat zum Zeitpunkt der zweiten Leberpunktion Mallory-Körperchen nachweisbar. Der Alkoholkonsum bei diesem Patienten überschritt nicht die von uns in der Methodik beschriebene Grenze. Der prozentuale Anteil der Siderose und des Kernglykogens in den Leberpunktaten war sowohl bei der ersten als auch der zweiten Leberpunktion jeweils mit ca. 20 mg % gering.

TAB: 6 Histologische Beurteilung der Leber-
punktate der Gruppen A und B

Gruppe A: intralobuläre Fibrose : 0
 periportale Fibrose : 3
 Siderose(Sternzellen) : 1
 (Leberzellen) : 0
 (beides) : 3
 Kernglykogen : 0
 Mallory-Körperchen : 0

<u>Gruppe B:</u>	zur Zeit der 1.Leberpunktion	zur Zeit der 2.Leberpunktion
intralobuläre Fibrose :	0	2
periportale Fibrose :	6	14
Siderose(Sternzellen) :	2	3
(Leberzellen) :	1	0
(beides) :	9	7
Kernglykogen :	7	9
Mallory-Körperchen :	0	1

IV. KRITIK ZU MATERIAL UND METHODIK

Das hier präsentierte Krankengut von Patienten mit Leberzellverfettung besteht etwa zu 60 % aus Übergewichtigen. Es wurde eine Übergewichtigkeit von mehr als 10 % des Durchschnittsgewichtes zugrundegelegt. Bei diesen Personen ist die Genese der Leberzellverfettung auf die Mastsucht zurückzuführen. Beim Rest der Patienten unseres Krankengutes haben wir, gestützt auf die eigene Anamnese, versucht, diejenigen auszuschließen, die uns bei persönlichem Gespräch zu verschiedenen Zeitpunkten als Alkoholiker verdächtig erschienen. Rechnen wir den prozentualen Anteil der Alkoholiker auf das Ausgangskrankengut um, so beträgt der Anteil der Alkoholiker 20 %. In der Literatur werden bezüglich der Häufigkeit des Alkoholabusus bei Patienten mit Leberzellverfettung unterschiedliche Angaben bis zu 52 % gemacht(7, 19, 30, 45, 52, 54). Auch im histologischen Bild bestätigt sich das Fehlen von Patienten mit Alkoholabusus in unserem Krankengut: der geringe Anteil der beobachteten Siderose - im Alkoholkrankengut in der Literatur bis zu 57 % (44) - und das Fehlen von Mallory-Körperchen sprechen dafür (im Alkoholkrankengut bis zu 56 % (43)). Daher kann der Schluß gezogen werden, daß neben der Übergewichtigkeit bei dem Rest unserer Patienten keine eindeutige Ursache für die Leberzellverfettung nachzuweisen ist, wenn man voraussetzt, daß eine geringe Alkoholzufuhr als Ursache einer Leberzellverfettung nicht in Betracht zu ziehen ist.

Zur Bestimmung des Cholesterins ist zu erwähnen, daß der Wert von der ersten Beobachtungszeit nicht

ohne weiteres mit den späteren Werten verglichen werden kann, da bei den früheren Bestimmungen eine andere Fällungsart der Serumproteine angewandt wurde.

V. DISKUSSION

Krankheitswert der Fettleber

Der Krankheitswert einer Leberzellverfettung bei Patienten ohne Diabetes mellitus und ohne Alkoholabusus ist unklar. Manche Autoren fassen aufgrund der Einzelbeobachtung eine solche Leberzellverfettung als Vorläufer eines Diabetes mellitus auf (2, 21, 30, 57). Auch der Übergang zu einer Lebercirrhose wird für möglich gehalten (31, 35, 42). Leevy beobachtete bei einem Patienten mit Kongenitalem Herzvitium und Herzinsuffizienz, der eine erhebliche Leberzellverfettung ohne Hinweise auf Alkoholabusus und Diabetes mellitus bot, den Übergang zur Cirrhose nach elf Jahren (35). Dagegen konnten Schiff, Gall und Young bei einem Patienten mit seit Jahren bestehender ausgeprägter Übergewichtigkeit und Leberzellverfettung durch mehrfache Biopsien der Leber über 9 Jahre keinen Fortschritt zur chronischen Lebererkrankung feststellen (47). Abgesehen von diesen Einzelbeobachtungen gibt es weder eine retrospektive noch eine prospektive systematisch durchgeführte Studie über die klinische Relevanz einer Leberzellverfettung ohne Alkoholabusus und Diabetes mellitus.

Ergebnisse der laborchemischen und szintigraphischen Untersuchungen

Die Gegenüberstellung der Labordaten bei unseren Patienten mit erstmals nachgewiesener mäßiger (Gruppe B 1, Tab. 2) und ausgeprägter Leberzellverfettung (Gruppe B 2, Tab. 3) ist sowohl in ihrem Ausgang als auch im weiteren Verlauf unabhängig vom späteren histologischen Bild interessant: bei den Patienten mit mäßiger Leberzellverfettung kommt es zu einer leichten,

nicht signifikanten Gewichtszunahme nach 41 Monaten, die dann ihr Niveau über 2 weitere Jahre beibehält (Tab. 2). Die Patienten mit ausgeprägter Leberzellverfettung zu Beginn der Studie (Tab. 3) haben gegenüber den obengenannten Patienten von vornherein ein deutliches Übergewicht, welches sich im weiteren Verlauf nicht wesentlich ändert. Trotz dieser unterschiedlichen Ausgangswerte beider Gruppen sind entsprechende unterschiedliche Leberfunktionswerte nicht vorhanden. Insbesondere sind die durchschnittlichen Werte für BSP-Retention und die Aktivität der Transaminasen nahezu gleich, obgleich in der Gruppe der Patienten mit ausgeprägter Leberzellverfettung der prozentuale Anteil der pathologischen BSP-Retentionswerte höher ist als in der Gruppe der Patienten mit mäßiger Leberzellverfettung (80 % gegenüber 40 %). Im weiteren Verlauf kommt es bei beiden Gruppen zu einem etwa gleichartig geringen Anstieg der BSP-Retentionswerte, wobei dieser sich für beide Gruppen nicht voneinander unterscheidet.

Die Ursache des geringen Abfalls der Transaminasen in den Seren der Patienten beider Gruppen liegt nicht im Rückgang des zuerst verifizierten Grades der Leberzellverfettung im späteren Verlauf, da beim Versuch einer weiteren Einteilung der Patienten mit mäßig oder ausgeprägt gebliebener Leberzellverfettung während der ersten Beobachtungszeit die gleiche Tendenz festzustellen ist. Sehr wahrscheinlich bestanden zum Zeitpunkt der ersten Leberpunktion außer Leberzellverfettung subzelluläre Schädigungen durch eventuell andere Begleitkrankheiten, die Anlaß zum Anstieg der Aktivität der Transaminasen im Serum gaben, ohne daß sich dies im histologischen Bild erkennen ließ.

Die Durchschnittswerte der Nüchternblutzuckerwerte beider Gruppen weisen bisher nicht auf die Entstehung eines Diabetes mellitus hin.

Szintigraphisch bestand bei beiden Gruppen kein wesentlicher Unterschied im Ausmaß der Größe der Leber und des geschätzten Milzgewichtes. Bei den Fällen der beiden Gruppen, wo szintigraphisch Verdacht auf einen cirrhotischen Umbau geäußert wurde, fanden sich keine laborchemischen und klinischen Hinweise für das Vorliegen einer Lebercirrhose.

Nachdem die Patienten mit mäßiger und ausgeprägter Leberzellverfettung sich einerseits nach den Laboraten nicht unterschieden und andererseits in sich selbst keine Progredienz zeigten, haben wir in den Tabellen 4 und 5 versucht, die Labordaten von zwei Patienten-Gruppen gegenüberzustellen, die im histologischen Bild während der ersten Beobachtungsperiode eine entgegengesetzte Entwicklung, nämlich Rückgang bzw. Zunahme der Leberzellverfettung zeigten.

Bei den Patienten der Gruppe B 4 (Tab. 5) nimmt entsprechend der Zunahme der Leberzellverfettung das Körpergewicht zu. Allein bei dieser Gruppe bleibt die Aktivität der Transaminasen erhöht im pathologischen Bereich, was jetzt wahrscheinlich auf die Zunahme der Leberzellverfettung zurückzuführen ist.

Beim Vergleich der szintigraphischen Befunde dieser zwei Gruppen fällt ein deutlicher Unterschied auf: entsprechend der Leberzellverfettung ist die Leber der Patienten von Gruppe B 4 um durchschnittlich zwei Zentimeter größer. Ähnliches zeigt der Vergleich der Milzgewichte: der Unterschied beträgt knapp 100 g. Eine Signifikanz liegt wegen der erheblichen Schwankungen der Einzelwerte nicht vor.

Folgezustände der Fettleber

Trotz der lange bestehenden und zunehmenden Leberzellverfettung ist es in unserem Krankengut bei fünfjähriger Beobachtungsdauer nur bei einem Patienten zur Entwicklung eines diätetisch einzustellenden Diabetes mellitus gekommen. Die Tendenz zur Entwicklung einer diabetischen Stoffwechsellage bzw. zum manifesten Diabetes ist in der Gruppe B 4 mit Zunahme der Leberzellverfettung vielleicht erkennbar, jedoch noch nicht eindeutig verifizierbar. Immerhin ist allein in dieser Gruppe ein Anstieg des durchschnittlichen Nüchternblutzuckerwertes von mehr als 10 mg % sichtbar. Kalk hat in seinem Krankengut von 150 Patienten mit Leberzellverfettung unterschiedlicher Ätiologie bei 6 Patienten die Ausbildung eines manifesten Diabetes mellitus in den folgenden Jahren ohne nähere Angaben beobachtet (30). Ein Fortschreiten zur Entstehung einer chronisch-entzündlichen Lebererkrankung bzw. zur Lebercirrhose konnten wir aufgrund der Labordaten der Gruppe B 2 mit ausgeprägter Leberzellverfettung (Tab. 3) und der Gruppe B 4 mit Zunahme der Leberzellverfettung (Tab. 5) nicht verifizieren. Dieses unterstützt die Vermutung anderer Autoren, die nämlich glauben, daß eine Fettleber nicht zur Cirrhose führt (14, 15, 35, 45, 47).

Um die Frage des Krankheitswertes einer Leberzellverfettung hinsichtlich ihrer Folgezustände (Diabetes mellitus und chronische Lebererkrankungen) letztlich klären zu können, sind noch längere Beobachtungszeiten als durchschnittlich fünf Jahre notwendig.

Bezüglich der Leber-Milz-Szintigramme zeigt sich deutlich, daß der Wert dieser diagnostischen Maßnahme

hauptsächlich in der Bestimmung der Größe bzw. des Gewichtes liegt. Speicherdefekte ließen sich in allen Gruppen nachweisen. Wurde hinsichtlich der Szintigraphie der Verdacht auf eine chron.- entzündliche Lebererkrankung geäußert, so ließ sich dieser nicht auf anderem Wege, klinisch oder laborchemisch, sichern. Die endgültige Diagnose muß mit anderen klinischen und biochemischen Parametern sowie dem histologischen und eventuell dem laparoskopischen Bild gefällt werden.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer Verlaufsstudie wurden in einer früheren Untersuchung (28) aus einem Krankengut von 427 Patienten mit bioptisch gesicherter Leberzellverfettung unterschiedlicher Ätiologie 92 Patienten, die weder Alkoholiker waren noch einen Diabetes mellitus hatten, nach 40, 8 ($\pm$ 7,3) Monaten nachuntersucht (erste Beobachtungsperiode). 56 Patienten wurden erneut leberpunktiert. Neben der klinischen Untersuchung wurden folgende Daten erhoben: Grad der Übergewichtigkeit, die Aktivität der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase, Bromsulphthaleinretention nach 45 Minuten, Elektrophorese, Bilirubin, Cholesterin, Nüchternblutzucker und die Glukoseassimilationskonstante. Der Grad der Leberzellverfettung wurde histologisch abgeschätzt.

65 der 92 obengenannten Patienten, die das Material für die jetzt durchgeführte Untersuchung bilden, wurden etwa zwei Jahre nach der letzten Untersuchung erneut ambulant untersucht (zweite Beobachtungsperiode). Gleichzeitig wurden dabei ein Leber-Milz-Szintigramm angefertigt und der Triglyceridgehalt im Serum bestimmt.

Alle Werte der ersten und zweiten Beobachtungsperiode wurden miteinander verglichen. 7 Patienten wiesen bei der letzten Untersuchung einen Nüchternblutzucker von mehr als 100 mg % auf, wobei nur einer einen diätetisch einzustellenden Diabetes mellitus entwickelt hatte.

Trotz der lange anhaltenden Leberzellverfettung erheblichen Ausmaßes in einer ausgewählten Gruppe wurde in

keinem Fall ein Übergang zur Lebercirrhose festgestellt.

Da jedoch eine Tendenz zur Zunahme der periportal en Fibrose besteht (Tab. 6) sind noch weitere Verlaufsstudien notwendig, um endgültig den Krankheitswert einer nicht alkoholisch und nicht diabetisch bedingten Leberzellverfettung abklären zu können.

LITERATUR

1. Avenarius H.J. Alkoholfettleber und Sekundär-
schaden.
Mat.Med.Nordmark 19 Nr.5 (1967)
2. Baier H.,Knick B., von der Emden A.,Ruckes J.:
Fettleber,Fettsucht und latenter
Diabetes.
Med.Welt 1813 (1964)
3. Berg C. Fatty liver,pathogenesis and cli-
nical significance.
Digestion 1:61 - 64 (1968)
4. Beringer A., Zusammenhänge zwischen Diabetes
Thaler H. mellitus und Fettleber.
Dtsch.Med.Wschr.95:836 (1970)
5. Billing B.H., The value of needle biopsy in the
Hein D.E., chemical estimation of liver lipids
Schiff L. in man.
J.Clin.Invest.32:214 (1953)
6. Bode C., Zur Pathogenese der durch Alkohol
Goebell H. induzierten Fetteinlagerung in die
Leber.
Klin.Wschr.49:1201 (1971)
7. Böhle E. Alkohol und Fettleber.
Internist,Berlin 9:247.(1968)
8. Böttner H. Leberzirrhose und Fettleberbefunde
in unserem Krankengut.
Med.Klinik 58:2143 (1963)
9. Böttner H. Alkoholismus,Fettleber und Leber-
zirrhose.
Med.Welt 19:2857 (1968)
10. Chaikoff L., Fatty infiltration and cirrhosis
Connor C.L., of liver in depancreatized dogs
Biskind B. maintained with insulin.
Amer.J.Path.14:101 (1938)

11. Conard V. Mesure de l'assimilation du glucose: bases Theoretiques et applications cliniques.
Acta gastroent.belg.18:655 (1955)
12. Connor C. Fatty infiltration of liver and development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism.
Amer.J.Path.14:347 (1938)
13. Creutzfeldt W. Liver diseases and diabetes mellitus in: Progress in Liver Diseases III
Frerichs H., (H.Popper and F.Schaffner), p.371,
Sickinger K. Grune & Stratton, New York 1970
14. Davies J. Annal.of New York Academie of Sciencies 57:714 (1954)
15. Dible J. Degeneration, necrosis and fibrosis in the liver.
Brit.Med.J.4717:833 (1951)
16. Dickerhoff R. Der diagnostische Wert von Laparoskopie und Blindpunktion der Leber.
Dissertation Marburg (1969)
17. Frederickson D. A functional view of the plasma lipoproteins.
Levy R. in: 16.Colloquium der Ges.f.physiol. Chemie, S.124 (Springer 1966)
18. Gerok W. Pathogenese, Diagnose und Therapie der Fettleber.
Med.Welt 24:862 (1973)
19. Gros H. Ätiologie und klinische Befunde der Fettleber.
Med. Klinik 60 (1965)
20. Haller H. Statistische Untersuchungen zur Pathogenese der diabetischen Fettleber.
Ztschr.Ges.Inn.Med.22:14 (1967)

21. Hanf-Dressler K. Lerschäden bei Diabetes und
hepatogene Kohlehydratstoff-
wechselstörungen.
Münch.Med.Wschr.1376 (1963)
22. Hollenberger C. Transfer of fatty acids between
triglyceride species in rat
adipose tissue.
J.Lipid Research 6:84 (1965)
23. Hollenberger C. The origin and glyceride distri-
bution of fatty acids in rat
adipose tissue.
J.Clin.Invest.45:205 (1966)
24. Irsigler K. Neutralfettbestimmung im Biopsie-
material.
Klin.Wschr.46:432 (1968)
25. Irsigler K. Rückbildungstendenzen der alkoholo-
lischen Leberschädigung unter Ab-
stinenzbedingungen.
Acta hep.splen.6:356 (1969)
26. Irsigler K. Pathophysiologie und Klinik der
Fettleber.
Leber,Magen,Darm Bd.1 Nr.3 S.117
(1971)
27. Isselbacher K. Metabolic effects of alcohol on
the liver.
New Engl.J.Med.Vol.270 Nr.7 (1968)
28. Jordan G. Mehrjährige klinische Verlaufs-
studie über 103 Patienten mit bi-
optisch gesicherter Fettleber,je-
doch nicht alkoholischer und dia-
betischer Genese.
Dissertation Marburg (1973)
29. Kaffarnik H. Über die Treffsicherheit von La-
Gross W. boruntersuchungen in der Diagnostik
Juchems R. der Fettleber.
Münch.Med.Wschr.4:199 (1967)
30. Kalk H. Über die Fettleber.
Münch.Med.Wschr.23:1141 (1965)

31. Kalk H. Über die Fettleber des Menschen
mit besonderer Berücksichtigung
des Diabetes.
Schweiz.Med.Wschr.43:1147 (1959)
32. Knott D. Liver functions in apparently
healthy chronic alcoholic patients.
Amer.J.Med.Sciences 3:252 (1966)
33. Leevy C. Clinical diagnosis, evaluation and
treatment of liver disease in al-
coholics.
Fed.Proceedings Vol.26 Nr.5 (1967)
34. Leevy C. Nutritional deficiencies in liver
disease.
Med.Clin.North Amer.Vol.54 Nr.2 (1970)
35. Leevy C. Fatty liver: a study of 270 patients
with biopsy proven fatty liver and
a review of the literature.
Medicine 41:249 (1962)
36. Lehlbach W.K. Leberschäden bei chronischem Alko-
holismus.
Acta hepato-splen.13:321 (1966)
14: 9 (1967)
37. Lehlbach W.K. Zur leberschädigenden Wirkung ver-
schiedener Alkoholika.
Dtsch.Med.Wschr.92:233 (1967)
38. Lehlbach W.K. Chronisch-entzündliche Lebererkrank-
ungen und Alkoholeinfluß.
Dtsch.Med.J.20:507 (1969)
39. Lehlbach W.K. Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei Al-
koholleberschäden.
Dtsch.Med.Wschr.97:1435 (1972)
40. Lehlbach W.K. Leberverfettung und Fettleber im
Rahmen alkoholischer Leberschädi-
gung.
Leber, Magen, Darm Bd.1 3:130

41. Martini G.A. Krankheitsbilder bei Leberschädigung durch Alkohol.
Dölle W. Dtsch.Med.Wschr.90:793 (1965)
42. Moschcowitz E. Arch.of Path.(Chicago)45:187 (1948)
(zitiert aus Thaler H.:Fettleber, ihre Ursachen und Begleiterkrankungen.
Dtsch.Med.Wschr.87:1049 (1962))
43. Popper H. Postnecrotic cirrhosis in alcoholics.
Rubin E. Gastroenterology 39:669 (1960)
44. Robbers H. Differentialdiagnose der diabetischen und alkoholischen Fettleber.
Dtsch.Med.Wschr.93:112 (1968)
45. Rösch D. Vergleichende Untersuchungen bei
Weise J. Fettlebern verschiedener Ätiologie und Stadien hinsichtlich der Klinik und Funktionsdiagnostik.
Acta hepato-splen.Vol.18 Nr.2 (1971)
46. Schaffner F. Gelbsucht bei Alkoholikern mit Fettleber.
Med.Klinik 19:857 (1962)
47. Schiff L. Serial needle hepatic biopsies in
Gall E. a patient with fatty liver.
Young P.C. Gastroenterology 34:135 (1958)
48. Schulze B. Biochemische Grundlagen der gestörten Wechselbeziehungen zwischen Kohlehydrat- und Fettstoffwechsel bei Diabetes mellitus.
Klin.Wschr.48:1147 (1970)
49. Schweizer E. Zum Mechanismus der Fettsäuresynthese.
in:16.Coll.d.Ges.f.physiol.Chemie S.49 (Springer 1966)
50. Shargo E. Fatty acids synthesis in human adipose tissue.
J.Biol.Chem.244:10 (1969)

51. Teichmann W. Zur Klinik von Leberverfettung
und Fettleber.
Ztschr.Inn.Med.22:509 (1967)
52. Thaler H. Die Fettleber, ihre Ursachen und
Begleiterkrankungen.
Dtsch.Med.Wschr. 87:1049 (1962)
53. Thaler H. Die Diagnose der Fettleber.
Dtsch.Med.Wschr.91:2171 (1966)
54. Thaler H. Die Fettleber und ihre Probleme.
Internist, Berlin 1:21 (1966)
55. Thaler H. Alkohol und Leberschaden.
Dtsch.Med.Wschr.23:1213 (1969)
56. Thaler H. Leberzellverfettung und Fettleber
aus morphologischer Sicht.
Leber, Magen, Darm Bd.1 3:105 (1971)
57. Ulbricht J. Die prädiabetische und hepatische
Kohlenhydratstoffwechselstörung.
Med.Welt 8:402 (1965)
58. Wewalka F. Pathologie und Klinik der Fettleber.
Münch.Med.Wschr.1:35 (1963)
59. Wissenschaftliche Tabellen: J.R.Geigy AG Pharma,
7.Aufl. (Basel 1968)
60. Wittmann J. Über die Diagnose und Prognose der
Trebitsch M. Fettleber.
Wien.Ztschr.Inn.Med.48:203 (1967)

LEBENS LAUF

Als Sohn des Dr.med.Hans Sahrhage und seiner Frau Ingeborg,geb.Friedel, wurde ich am 14.September 1949 in Bielefeld geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Bielefeld wurde ich Ostern 1960 in das Ratsgymnasium zu Bielefeld aufgenommen. Dort legte ich am 21.5.1968 das Abitur ab.

Zum Sommersemester 1969 begann ich das Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg. Dort bestand ich am 27.3. 70 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 29.9.71 die ärztliche Vorprüfung. Nach sechs klinischen Semestern habe ich am 1.Juli 1974 in Marburg des Staatsexamen begonnen,welches voraussichtlich am 10.Dezember 1974 beendet sein wird.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten in Marburg:

Amon, Arndt, Aurich, Barthelmai, Berendes, Blanke, Bode, Bommer, Buchholz, Busch, Castenholz, Daume, Dehnicke, Dimroth, Dittrich, Dölle, Egbring, Eissner, Englhardt, Eschenbach, Exner, Friedrich, Graul, Gerdes, Gössel, Ganz, Hildebrandt, Hort, Hilgermann, Havemann, Hardewig, Hamelmann, Heß, Ihm, Jacob, Joseph, Kaffarnik, Karlson, Klaus, Kleinsasser, Koecke, Koransky, Kuni, Lütcke, Linneweh, Milzner-Schwartz, Mannheim, Martini, Massarrat, Neurath, Nultsch, Oepen, Petry, Portig, Pots, Reim, Riecken, Rodeck, Rohen, Schaumlöffel, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Schneider, Siegert, Straub, Strohmeyer, Stutte, Uhlarik, Vogel, Walcher, Wehrmeyer, Wendt, Wesemann, Willenbockel.

